

Dorota Bander, Magdalena Leszczyszyn-Pynka, Anna Boroń-Kaczmarska

PÓŹNE WYKRYWANIE AIDS U OSÓB HOSPITALIZOWANYCH W KLINICE CHOROÓB ZAKAŹNYCH I HEPATOLOGII PAM W LATACH 2003-2007

LATE AIDS DIAGNOSIS IN PATIENTS HOSPITALIZED IN CLINIC OF INFECTIOUS DISEASES AND HEPATOLOGY PAM IN YEARS 2003-2007

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
Kierownik kliniki: Anna Boroń-Kaczmarska

STRESZCZENIE

Metody: retrospektywna analiza danych epidemiologicznych i klinicznych pacjentów zakażonych HIV, leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii PAM w Szczecinie, w latach 2003-2007 i porównanie z danymi z okresu 1989-2002.

Wyniki: Zebrano dane 275 pacjentów w wieku 1-71 lat (Średnia 35 ± 10 lat), którzy po raz pierwszy zgłosili się do Kliniki w latach 2003-2007. W badanej grupie dominowali mężczyźni - 78, udział kobiet zmienił się w latach z 32% w 2003 roku, przez 9% w 2005 roku do 30% w roku 2007. Klinicznie u ponad połowy pacjentów stwierdzono objawy niedoboru odporności: w tym bez AIDS u 36% i AIDS u 22%. Liczbę limfocytów T CD4+ <200 kom/μl potwierdzono u 118 z 275 nowych pacjentów (43%). Leczenie cART włączono u 59% obserwowanych w tym czasie nowych pacjentów.

Zjawisko późnego wykrycia AIDS stwierdzono u 61% chorych, ze znaczną przewagą mężczyzn - 84%. Późno testowani byli średnio o trzy lata starsi w stosunku do ogółu nowych chorych. Najczęstszą chorobą wskazującą na AIDS była gruźlica płuc i pozapłucna, rozpoznana u 13 z 51 (25%) chorych.

Wnioski: Zakażeni HIV trafiają pod opiekę specjalisty chorób zakaźnych w większości przypadków w momencie wystąpienia objawów niedoboru odporności, często w stanie bezpośredniego zagrożenia życia i sytuacja ta nie zmienia się od 1989 roku. Stwarza to pole do dyskusji nad powszechnością testowania Polaków w kierunku zakażenia HIV.

Słowa kluczowe: HIV, AIDS, epidemiologia, późne rozpoznanie

ABSTRACT

Aim of the study: Assessment of the phenomenon of the late HIV diagnosis, as defined by the disease diagnosis alongside with the AIDS defining illness (late HIV testing).

Methods: Retrospective epidemiological and clinical data analysis of patients with confirmed HIV infection, treated in the Chair and Department of Infectious Diseases and Hepatology Pomeranian Medical University, Szczecin from 2003 to 2007 in comparison to data from 1989-2002.

Results: Data of 275 patients aged 1-71 years (mean 35 ± 10) who attended the clinic for the first time in period 2003-2007 were collected. Individuals of male gender were prevailing in the analyzed group (78%), the percentage of women have been changing over the years with 32% in 2003, through 9% in 2005 to 30% in 2007. More than half of the patients presented clinical symptoms of immune deficiency: without AIDS - 36% and with AIDS - 22%. Lymphocyte T CD4+ count < 200 cells/μl among 118 of 275 new patients (43%) was noted. In the period 2003-2007, 59% of new patients were started on cART treatment.

Late AIDS diagnosis was confirmed among 61% patients, with considerably higher frequency among men - 84%. Late testers were three years older if compared to the whole of the newly diagnosed patients. The most common AIDS defining illness was the pulmonary and extrapulmonary tuberculosis, diagnosed in 13/51(25%) patients.

Conclusions: In most of cases HIV-infected patients are referred to the infectious diseases specialist when the clinical symptoms of immune deficiency occur, often being deeply immunocompromised. It is truly terrifying, that this situation has not truly changed since 1989. This notion creates the field for discussion on the universality and accessibility of HIV screening among Poles, in order to introduce a more common diagnostics.

Key words: HIV, AIDS, epidemiology, delayed diagnosis

WSTĘP

Dynamika zakażenia HIV i choroby AIDS w Polsce jest stabilna. Notuje się stały, ale powolny wzrost liczby osób zakażonych i chorych przy zmniejszającym się udziale zakażeń drogą narkomanii dożylną (47% na koniec kwietnia 2008), a narastanie liczby zakażeń innymi drogami (1). Zwraca uwagę fakt zgłaszania coraz większej liczby nowych przypadków bez podania drogi zakażenia (40-86% w latach 2003-2008) (1). Ogólna liczba chorych na AIDS zwiększa się stopniowo i na koniec kwietnia 2008 roku stanowiła 18% zakażonych HIV, a odsetek zgonów osiągnął 8% ogółu zakażonych (1).

Nasze obserwacje kliniczne oraz dane europejskie wskazują na niepokojące zjawisko wykrywania zakażenia HIV dopiero w okresie skrajnej destrukcji układu immunologicznego i klinicznych objawów chorób wskazujących na AIDS (2-4).

Późne wykrywanie zakażenia HIV jest definiowane odsetkiem chorych na AIDS, u których zakażenie HIV potwierdzono dopiero w momencie diagnozy choroby wskazującej na AIDS. Takich pacjentów wyróżnia stan bezpośredniego zagrożenia zdrowia i życia; wymagają wyskospecjalistycznej, szerokiej diagnostyki, szybko wdrożonego leczenia zakażeń oportunistycznych i/lub nowotworów oraz rozpoczęcia skojarzonego leczenia antyretrowirusowego – cART (*combined antiretroviral therapy*). Chory taki, nie wiedząc o zakażeniu HIV, może zakażać partnera seksualnego, a w przypadku kobiet HIV+ - swoje dziecko. Powodem badania tych chorych jest kliniczne podejrzenie AIDS.

Narastająca liczba takich pacjentów wskazuje na potrzebę szerszego dostępu Polaków do badań w kierunku zakażenia HIV, tak aby zakażenie to wykryć w okresie bezobjawowym. Jest to uzasadnienie częstszego zlecania badań w kierunku zakażenia HIV przez lekarzy POZ i specjalistów u pacjentów z ryzykownymi zachowaniami ujawnionymi w wywiadzie, czy nieswoistymi objawami ogólnymi, takimi jak: gorączka, limfadenopatia, chudnięcie. Wczesne wykrycie zakażenia, objęcie stałą opieką lekarską oraz wdrożenie cART przed wystąpieniem znacznego upośledzenia odporności może skutecznie zapobiec rozwojowi AIDS u pacjentów i ograniczyć zakażenia ich partnerów i dzieci.

MATERIAŁ I METODY

Przeanalizowano dane epidemiologiczne i kliniczne 83 chorych na AIDS, u których chorobę rozpoznano w latach 2003-2007 w zestawieniu z danymi 275 pacjentów zakażonych HIV, którzy w tym okresie zgłosili się do Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii PAM w Szczecinie po raz pierwszy. W analizie uwzględniono

Tabela I. Skumulowana liczba zgonów wśród pacjentów zakażonych HIV od 1989 r. w stosunku do ogółu pacjentów oraz od 1996 roku także zgonów wśród pacjentów z nowo wykrytym zakażeniem HIV

Table I. The accumulative number of deaths among HIV-infected patients in following years since the year 1989 with relation to all patients and since 1996 year also deaths among patients with newly confirmed HIV infection

Lata	Zgony sumarycznie (n;%)	Zgony pacjentów z nowo wykrytym zakażeniem HIV (n;%)
1989-1993	9 (28%)	
1994	18 (31%)	
1995	23 (26%)	
1996	34 (29%)	7 (23%)
1997	49 (31%)	8 (20%)
1998	58 (28%)	2 (4%)
1999	63 (24%)	1 (2%)
2000	69 (21%)	3 (5%)
2001	73 (20%)	2 (5%)
2002	77 (18%)	1 (2%)
2003	85 (17%)	4 (6%)
2004	93 (17%)	4 (6%)
2005	95 (16%)	2 (6%)
2006	96 (15%)	1 (2%)
2007	101 (14%)	1 (2%)

wiek, płeć, najbardziej prawdopodobną drogę zakażenia HIV, datę wykonania testu potwierdzenia zakażenia HIV metodą Western blot, dane kliniczne, immunologiczne oraz wirusologiczne. Stwierdzono odmatczyne zakażenie HIV u trojga dzieci: w pierwszym przypadku matkę testowano dopiero po ujawnieniu zakażenia u niemowlęcia, a w drugim i trzecim zakażenie wykryto u 10- i 12-letniej dziewczynki po zdiagnozowaniu zakażenia u matek.

Uzyskane dane kliniczne i epidemiologiczne dotyczące zakażenia HIV i AIDS porównano z danymi naszego ośrodka z lat 1989-2002.

WYNIKI

W latach 2003-2007 zgłosiło się do Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii PAM w Szczecinie 275 nowych pacjentów z potwierdzonym zakażeniem wirusem HIV. W grupie tej było 197 (78%) mężczyzn i 78 (28%) kobiet. Wiek pacjentów był w granicach od 1 roku do 71 lat (średnia 35±10 lat) (ryc 1. i tab II).

W naszej klinice od początku hospitalizowania osób zakażonych HIV, obserwowano znaczną przewagę mężczyzn: od 85% w 1994 roku, zmniejszającą się do 65% w 2001 roku i 68% w 2003 roku, rosnącą w latach 2005 do 91% i 2007 do 70%. Mężczyźni stanowili 76% pacjentów w latach 1989-2002 i 72% w okresie 2003-

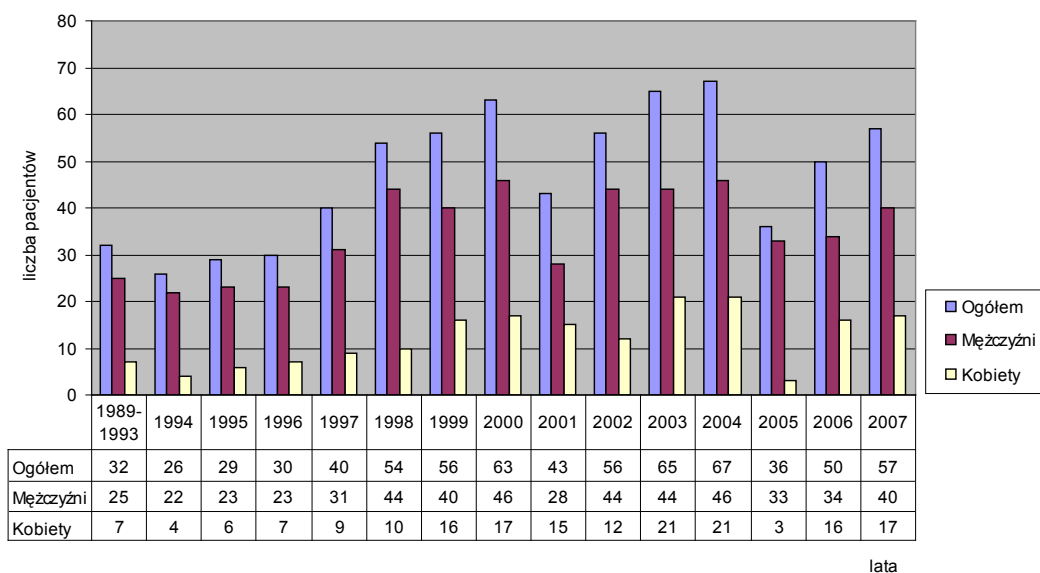
Tabela II. Charakterystyka epidemiologiczna i kliniczna pacjentów zakażonych HIV, hospitalizowanych w latach 1989-2002 i w latach 2003-2007

Table II. Epidemiological and clinical characterization of HIV infected patients, hospitalized in period 1989-2002 and 2003-2007

Lata	Liczba pacjentów	Droga zakażenia HIV						Stadium kliniczne				Wiek – zakres (średnia \pm SD)	Liczba leczonych cART
		Narkomania dożylna	Heteroseksualna	Homoseksualna	Biseksualna	Nieznana	Odmatczyna	A	B	C	Nieokreślone		
1989-2002	429	275 (64%)	75 (17%)	47 (11%)	25 (6%)	7 (2%)	0	119 (28%)	177 (41%)	104 (24%)	29 (7%)	18-64 (33 \pm 9)	159 (37%)
2003-2007	275	126 (46%)	54 (20%)	32 (12%)	4 (1%)	56 (20%)	3 (1%)	87 (32%)	99 (36%)	60 (22%)	29 (10%)	1-71 (35 \pm 10)	163 (59%)
Razem	704	401 (57%)	129 (18%)	79 (11%)	29 (4%)	63 (9%)	3 (1%)	206 (30%)	276 (39%)	164 (23%)	58 (8%)	1-71 (34 \pm 9)	322 (46%)

Rycina 1. Liczba nowych pacjentów zakażonych HIV leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii PAM w Szczecinie w kolejnych latach od 1989 roku

Figure 1. The number of new HIV infected patients attended in the Department of Infectious Diseases and Hepatology Pomeranian University of Medicine in Szczecin in following years since the year 1989



2007. Udział kobiet wśród osób zakażonych w omawianych okresach zwiększył się z 24% do 28%, ale nie zmienia to istotnie proporcji płci wśród zakażonych HIV, kontrolowanych w naszej klinice.

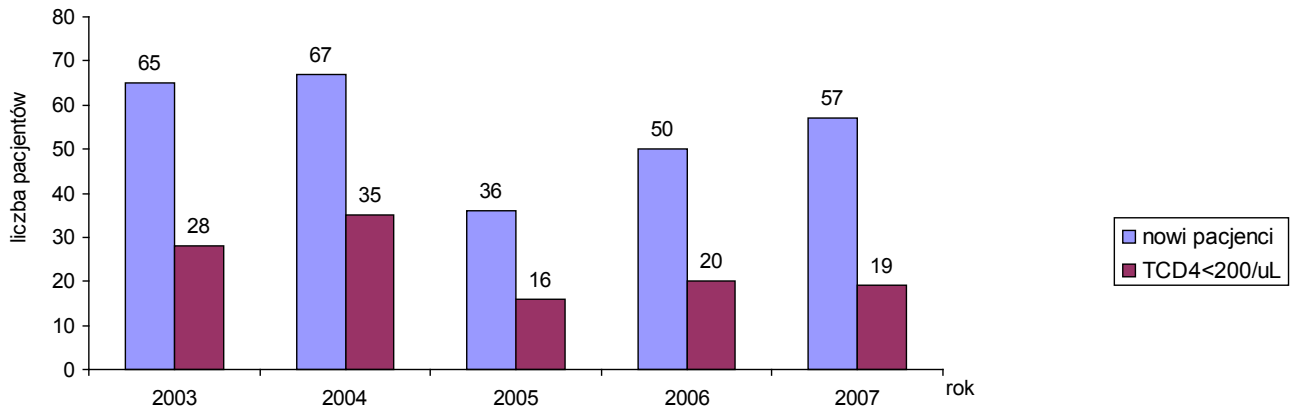
Liczba zgonów wśród zakażonych HIV i chorych na AIDS do 1998 roku kumulacyjnie wynosiła w naszym ośrodku 28-31% ogółu kontrolowanych chorych, od 1999 roku stale zmniejsza się do 14% w 2007 roku. Od 1996 roku (od wdrożenia cART) śmiertelność wśród nowo zgłoszonych pacjentów uległa obniżeniu z 23% w 1996 r. do 2% w 2006 r. i 2007 r. (tab. I).

Ustaloną drogę zakażenia HIV oraz status kliniczny nowych pacjentów z lat 1989-2002 i 2003-2007 przedstawiono w tabeli II. Przeważali pacjenci z objawami niedoboru odporności: w stadium B zakażenia HIV (objawowe zakażenie HIV wg klasyfikacji zakażenia HIV CDC z 1993 roku) – 41% i 36% oraz chorzy z AIDS (stadium kliniczne C wg klasyfikacji zakażenia

HIV CDC z 1993 roku) – 24% i 22%. Tylko co trzeci pacjent zakażony HIV po raz pierwszy zgłaszał się do ośrodka leczenia HIV i AIDS przed wystąpieniem pierwszych objawów obniżenia odporności (stadium kliniczne A wg klasyfikacji zakażenia HIV CDC z 1993 roku). Pacjenci bez określenia stadium klinicznego (odpowiednio 7% i 10% osób) zgłaszali się zwykle jednokrotnie i nie uzyskiwano o nich wystarczających danych klinicznych i laboratoryjnych i pozostali poza kontrolą naszego ośrodka. Leczenie cART wdrożono w latach 2003-2007 u 59% pacjentów, którzy spełnili standardowe kryteria włączenia.

U blisko połowy pacjentów, którzy trafili do naszej kliniki z zakażeniem HIV, stwierdzono niską liczbę limfocytów T CD4+ (<200 kom/ μ L). Liczbę takich chorych w poszczególnych latach przedstawiono na rycinie 2.

W analizowanych latach 2003-2007 AIDS rozpoznano u 83 osób: u 70 mężczyzn (84%) i u 13 kobiet



Rycina 2. Pacjenci z TCD4 < 200 kom/μL wśród nowych pacjentów zakażonych HIV w latach 2003-2007.
Figure 2. Patients with TCD4 < 200 cells/μL among new HIV infected persons in period 2003-2007

(16%). Spośród nich 60 osób zgłosiło się do ośrodka specjalistycznego po raz pierwszy, z których u 51 osób (61%) po raz pierwszy potwierdzono zakażenie HIV i byli to tzw. późno testowani. Proporcję tych osób do wszystkich chorych na AIDS w poszczególnych latach przedstawia rycina 3.

Mimo wykrytego kilka lub kilkanaście lat wcześniej zakażenia HIV, 9 osób trafiło do naszej kliniki dopiero w momencie wystąpienia objawów choroby. Powodem zgłoszenia się tych pacjentów do specjalisty chorób zakaźnych były m.in.: pobyt w więzieniu, pobyt w ośrodku leczenia uzależnień, kliniczne objawy niedoboru odporności, zajście w ciążę lub zmiana miejsca zamieszkania i ośrodka leczącego.

Wiek późno poddanych testom 51 osób zawierał się w przedziale od 21 do 59 lat (średnia 38±10 lat); odpowiednio dla mężczyzn: od 22 do 55 lat (średnia 38±11 lat) i dla kobiet: od 21 do 59 lat (średnia 37±11 lat). Odnotowano znaczną przewagę mężczyzn, którzy stanowili 84% tych pacjentów.

U późno testowanych osób chorobami wskazującymi na AIDS były:

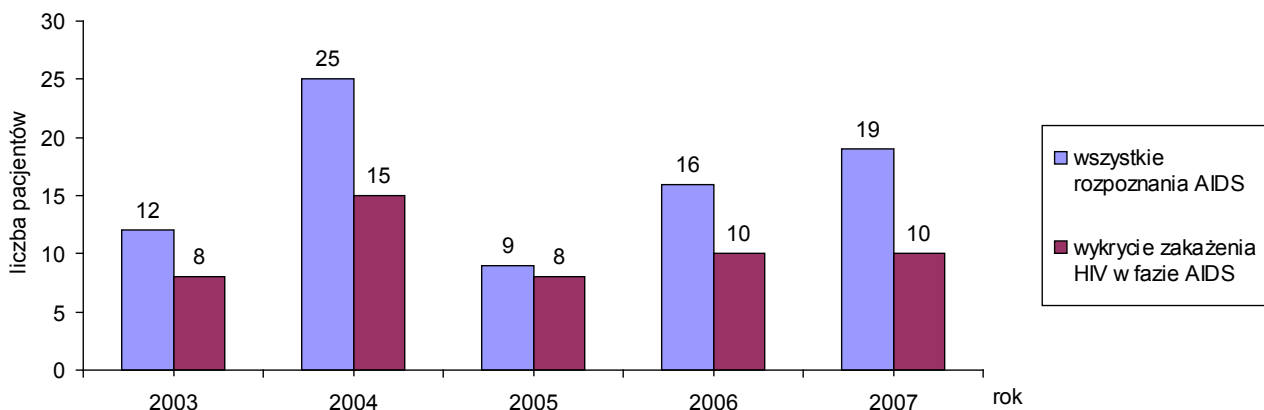
- gruźlica płuc i/lub pozapłucna u 13 chorych

- zespół wyniszczenia związany z HIV u 12 chorych,
- neurotoksoplazmoza u 9 chorych,
- pneumocystozowe zapalenie płuc u 9 chorych,
- kandydoza przełyku – 3 chorych,
- cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki – 2 chorych,
- nawracająca posocznica salmonelozowa – 2 chorych,
- chłoniak nieziarniczy z limfocytów B – 2 chorych,
- kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych – 1 chory
- nawracające zapalenia płuc, mięsak Kaposi'ego, rak szyjki macicy – po 1 chorym.

U 5 osób postawiono rozpoznanie więcej niż jednej choroby wskazującej na AIDS.

DYSKUSJA

Obserwujemy znaczny odsetek nowo wykrytych zakażeń HIV u osób z głębokim niedoborem odporności. W okresie od 1989 r. do 2002 r. chorzy na AIDS



Rycina 3. Późne wykrywanie zakażenia HIV wśród pacjentów z AIDS w latach 2003-2007
Figure 3. Late diagnosis of HIV infection among AIDS patients in period 2003-2007

stanowili 24%, a w latach 2003-2007 - 22% nowych pacjentów. Ważną grupę pacjentów, wymagających leczenia i ścisłego nadzoru, stanowią osoby z objawami defektu odporności, ale bez klinicznego rozpoznania choroby definiującej AIDS, niespełniający europejskiego kryterium rozpoznania AIDS (9). W latach 2003-2007 była to duża grupa (39%) nowych chorych; u 43% pacjentów liczba limfocytów T CD4+ wynosiła <200 kom/μl. Są to osoby bezpośrednio zagrożone rozwojem AIDS i wymagające wdrożenia leczenia antyretrowirusowego.

Większość nowych pacjentów w latach 2003-2007 wymagała włączenia leczenia cART i u 60% osób zostało ono wdrożone. W porównywanym okresie leczenie to stosowano u 37% pacjentów.

Późno testowani stanowili 61% chorych z rozpoznaniem AIDS od 2003 do 2007 roku. Narastanie liczby takich osób opisywane jest w Europie i USA od połowy lat 90-tych (2,3,4,6). We Francji w latach 1993-1995 chorzy ci stanowili 19% pacjentów z AIDS, ale już w latach 1998-2002 odsetek ten wzrósł do 35% (2,4). Podobne obserwacje poczyniono we Włoszech (6). Dane dotyczą kilkudziesięciu tysięcy przypadków AIDS w skali kilku lat, opracowanych przez epidemiologów na podstawie zgłoszeń zachorowań na AIDS i daty pierwszego testu potwierdzenia anty HIV. Nasza analiza częstości późnego testowania dotyczy okresu ostatnich 5 lat i wskazuje na znaczną dominację takich pacjentów wśród najcięższej choroby.

„Późne” wykrywanie zakażenia HIV ogranicza korzyści ze stosowania cART. Sprawia, że nie jest to zapobieganie rozwojowi głębokiego defektu odporności, ale doraźne ratowanie życia. Zadowalająca odbudowa układu immunologicznego u takich pacjentów jest często niemożliwa.

Niepokój budzi także fakt, że pacjenci dziś chorzy, przez kilka lub kilkanaście lat, najczęściej nieświadomie, narażali partnerów seksualnych na zakażenie HIV.

Istnieje jeszcze wiele czynników psychologicznych, socjologicznych i kulturowych w Polsce, które sprawiają, że świadomość zagrożenia zakażeniem HIV oraz powszechny dostęp do badania w kierunku tego zakażenia są niedoskonałe.

Wskazówką godną naśladowania mogą być nowe amerykańskie wytyczne dotyczące badania w kierunku zakażenia HIV, które znacznie liberalizują zasady uzyskania świadomej zgody pacjenta na to badanie i stwarzają lekarzowi szersze możliwości ich wykonywania (10). A mianowicie, jeśli lekarz uzyska zgodę pacjenta na przeprowadzanie koniecznych procedur medycznych, np. przy przyjęciu do szpitala, to w uzasadnionych przypadkach nie jest konieczna osobna zgoda na badanie w kierunku zakażenia HIV.

Na obecnym etapie wiedzy medycznej najbardziej skuteczną bronią w walce z epidemią HIV/AIDS jest zapobieganie nowym zakażeniom przez działania profilaktyczne i objęcie opieką osób w jak najwcześniejszym stadium zakażenia. I temu celowi warto podporządkować istniejące normy prawne i etyczne badania w kierunku zakażenia HIV.

WNIOSKI

1. 2/3 zakażonych HIV trafiło do specjalisty chorób zakaźnych dopiero w okresie objawów znacznego deficytu immunologicznego lub AIDS.
2. Istnieje pilna potrzeba edukacji i upowszechnienia badania w kierunku zakażenia HIV u osób zdrowych, w celu wykrycia tego zakażenia w stadium bezobjawowym klinicznie.

PIŚMIENNICTWO

1. Meldunki Zakładu Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny: Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS w Polsce – 2008. Informacja z 30 kwietnia 2008 r. (http://www.pzh.gov.pl/epimeld/hiv_aids/2008.html)
2. Couturier E, Schwoebel V, Michon Ch, i in. Determinants of delayed diagnosis of HIV infection in France, 1993-1995. *AIDS* 1998; 12:795-800.
3. Poznansky MC, Coker R, Skinner C, i in. HIV positive patients first presenting with an AIDS defining illness: characteristics and survival. *BMJ* 1995; 311: 156-8.
4. Castilla J, Sobrino P, De La Fuente L, i in. Late diagnosis of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy: consequences for AIDS incidence. *AIDS* 2002; 16: 1945-51.
5. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003 Jun 27;52(25):581-86.
6. Girardi E, Sampaolesi A, Gentile M, i in. Increasing proportion of late diagnosis of HIV infection among patients with AIDS in Italy following introduction of combination antiretroviral therapy *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25(1): 71-6.
7. Curtis H, Sabin CA, Johnson MA. Findings from the first national audit of treatment for people with HIV *HIV Med* 2003; 4(1):11-7.
8. Klein D, Hurley LB, Merrill D, i in. Review of medical encounters in the 5 years before a diagnosis of HIV-1 infection: implications for early detection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32(2): 143-52.
9. Ancelle-Park RM. Expanded European AIDS case definition. *Lancet* 1993; 341:441.
10. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, i in. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR* 2006;55(RR14):1-17.
11. Girardi E, Sabin CA, Monforte AD. Late diagnosis of HIV infection: epidemiological features, consequences

- and strategies to encourage earlier testing. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46 Suppl 1:S3-8
12. Delpierre C, Cuzin L, Lauwers-Cances V, i in. High-Risk groups for late diagnosis of HIV infection: a need for rethinking testing policy in the general population. *AIDS Patient Care STDS* 2006; 20(12):838-47
 13. Delpierre C, Dray-Spira R, Cuzin L, i in. Correlates of late HIV diagnosis: implications for testing policy. *Int J STD AIDS* 2007; 18(5):312-7
 14. Delpierre C, Cuzin L, Lert F. Routine testing to reduce late HIV diagnosis in France. *BMJ* 2007; 334(7608):1354-6
 15. Taiwo B, Palella F, Li X , i in. Higher CD4 counts are independently associated with lower risks of AIDS and death in HIV RNA suppressed HAART users. Program and abstracts of the 17th International AIDS Conference; August 3-8, 2008; Mexico City, Mexico. Abstract TUPE0090.

Otrzymano: 27.10.2008 r.

Zakwalifikowano do druku: 21.01.2009 r.

Adres do korespondencji:

Dorota Bander
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
PAM w Szczecinie
ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin
Tel. 91 – 431-62-42; Fax. 91 – 431-65-96
Email: dbander@interia.pl